Merck Serono

MERCK

※※2014年11月改訂（第３版）
※2013年10月改訂（第２版）

日本標準商品分類番号	872412

遺伝子組換え分泌型ヒト成長ホルモン製剤

生物由来製品
処方箋医薬品注）

サイゼン® 皮下注射液 12mg

Saizen® Liquid12 mg

［ソマトロピン（遺伝子組換え）注射液］

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

貯　　法：２～８℃、遮光保存
使用期限：18ヵ月（最終有効年月を外箱等に表示）

承認番号	22400AMX00784000
薬価収載	2013年６月
販売開始	2013年８月

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 糖尿病の患者［成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。］
2. 悪性腫瘍のある患者［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。］
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

	成分名	含　量
有効成分	ソマトロピン（遺伝子組換え）	12mg（1.5mL中）
添　加　物	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	3.0mg
	精製白糖	112.5mg
	フェノール	5.6mg
	無水クエン酸	2.90mg
	水酸化ナトリウム	適量
剤形・性状	注射剤 本剤は無色～淡黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液である。	
pH	5.6～6.6	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	0.9～1.6	

本剤は製造工程でトリプシン（ブタ膵臓由来）およびC127細胞株（マウス細胞由来）を使用している。また、セルバンクでウシ胎児血清を使用している。

【効能又は効果】

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
本剤の成長ホルモン分泌不全性低身長症の適用は、厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。

【用法及び用量】

通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを６～７回に分けて皮下に注射する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
専用の成長ホルモン注入器を用いて注射する（「適用上の注意」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
   1）**脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、松果体腫等）による成長ホルモン分泌不全性低身長症の患者**［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。］
   2）**心疾患、腎疾患のある患者**［ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。］
2. 相互作用
   併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため

3．副作用
   1）**重大な副作用**（頻度不明）
   ⑴ **けいれん**：けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
   ⑵ **甲状腺機能亢進症**：甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
   ⑶ **ネフローゼ症候群**：ネフローゼ症候群（浮腫、尿蛋白、低蛋白血症）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
   ⑷ **糖尿病**：耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
   2）**その他の副作用**
   次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症注1)	全身瘙痒、発疹（蕁麻疹、紅斑等）
内分泌	甲状腺機能低下症注2)、耐糖能低下注3)
肝臓	GOT、GPTの上昇
消化器	嘔気、腹痛
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、有痛性外脛骨、exostosis、大腿骨骨頭辷り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、側弯症等の脊柱変形の進行、周期性四肢麻痺
投与部位	発赤、熱感、疼痛、硬結、皮下脂肪の消失

	頻度不明
その他	頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐[注4]、浮腫、頭痛、白血球数上昇、遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿、CPK上昇、ミオグロビン上昇

注1）発現した場合には投与を中止すること。
注2）甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。
注3）定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。
注4）発現した場合には投与を中止するか、減量すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]

5. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により末端肥大症の症状が認められることがある。

6. 適用上の注意

1) **調製方法**

本剤を使用する際は、必ず専用の成長ホルモン注入器を用いて注射すること。
また、必ずその注入器の取扱説明書を読むこと。
使用後は、専用の成長ホルモン注入器に装着したまま速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け2～8℃で遮光保存し、28日以内に使用すること（凍結した場合又は液に濁りがある場合は使用しないこと）

2) **投与方法**

本剤は皮下投与のみに使用し、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰返し注射しないこと。

3) **その他**

⑴ 他の注入器を用いて使用したり、空になったカートリッジの再使用あるいは他剤の投与には使用しないこと。
⑵ 1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

7. その他の注意

1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
3) 小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。
4) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること
5) 動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度

ーサイゼン皮下注用8mgとサイゼン注用1.33mgー

健常成人男子20名において、サイゼン皮下注用8mgとサイゼン注用1.33mgそれぞれ2.64mg（8国際単位）を1回皮下注射した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、両製剤間で生物学的同等性が認められた[1]。

パラメータ	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC (ng·hr/mL)
サイゼン皮下注用8mg	3±1	87±22	2.9±0.9	590±88
サイゼン注用1.33mg	4±1	76±21	2.7±0.9	564±81

（平均±SD）

ーサイゼン皮下注射液12mgとサイゼン皮下注用8mgー

健常成人28名において、サイゼン皮下注射液12mg、サイゼン皮下注用8mgそれぞれ4mgを1回皮下注射した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、製剤間で生物学的同等性が認められた[2]。

パラメータ	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC (ng·hr/mL)
サイゼン皮下注射液12mg	4.1±0.8	41.5±11.6	2.30±0.66	287±62
サイゼン皮下注用8mg	4.1±1.0	43.4±12.5	2.14±0.64	288±62

（平均±SD）

【臨床成績】

1. 臨床効果

ーサイゼン注用1.33mgでの成績ー

成長ホルモン分泌不全性低身長症を対象とした1年間投与の国内一般臨床試験[3]

投与量：0.5国際単位/kg/週（0.175mg/kg/週に相当）

治療歴	症例数	身長の伸び 平均±SD（cm/年）		
		治療前	下垂体抽出ヒト成長ホルモン治療時	治療開始後
ヒト成長ホルモン製剤 治療歴 無	25例	3.3±1.3	－	8.0±1.8
下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤等 治療歴 有	14例	4.4±1.5	6.1±0.9	7.0±1.9

2. 抗ヒト成長ホルモン抗体

ーサイゼン注用1.33mgでの成績ー

ヒト成長ホルモン製剤による治療歴がない25例及び下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤による治療歴がある14例、合計39例中2例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。また、すでに抗ヒト成長ホルモン抗体が認められる抗体陽性例11例について本剤を6ヵ月投与した結果、8例に抗体価の減少が認められ、2例に抗体の消失が認められた[3]。

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

1) 下垂体摘出ラットにおいて体重変化及び軟骨組織へのイオウの取り込みを指標として本剤の成長促進に対する影響を比較検討した結果、対照群に比べ有意な体重増加及び軟骨組織へのイオウの取り込み量が増加した。また、その効果は下垂体抽出ヒト成長ホルモン及び大腸菌由来遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤と同程度であった[4]。
2) 下垂体摘出幼若ラットを用いた実験で、脛骨の長さは対照群に比べ有意に増加し、また、脛骨重量及び脛骨骨頭部軟骨幅は用量依存的に増加した[5]。

2. 血中ソマトメジン-C増加作用

健常成人男子において皮下投与及び筋肉内投与共に有意な血中のソマトメジン-C濃度の上昇を示し、下垂体抽出ヒト成長ホルモンと同程度であった[6]。

3. 成長ホルモンレセプターとの親和性

ウサギの肝臓を用いたin vitroの実験において、肝細胞膜成長ホルモンレセプターに対する^{125}I-hGHの結合を有意に抑制し、下垂体抽出ヒト成長ホルモン及び大腸菌由来遺伝子組換えヒト成長ホルモンと同等であった[7]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ソマトロピン（遺伝子組換え）
Somatropin（genetical recombination）
化学名：ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）
growth hormone human（genetical recombination）
分子式：$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
分子量：約22,125
構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド

【包　　装】

サイゼン皮下注射液12mg：1カートリッジ

【主要文献】

1) メルクセローノ株式会社　社内資料：生物学的同等性試験(1)
2) メルクセローノ株式会社　社内資料：生物学的同等性試験(2)
3) 高野加寿恵ほか:薬理と治療　17(5):2335, 1989.
4) 島田英世ほか:薬理と治療　17(12):5737, 1989.
5) 川俣一也ほか:薬理と治療　18(2):399, 1990.
6) 高野加寿恵:薬理と治療　17(10):4977, 1989.
7) 磯貝光孝ほか:薬理と治療　17(12):5733, 1989.

※※【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

富士フイルムファーマ株式会社　お客様相談室
東京都港区西麻布二丁目26番30号
TEL：0120-121210　FAX：03-6418-3880

※製造販売元　メルクセローノ株式会社
東京都目黒区下目黒1－8－1　アルコタワー

供　給　元　Merck Serono S. A.（スイス）

※※販　売　元　富士フイルム ファーマ株式会社
東京都港区西麻布二丁目26番30号